Lane Medical Library
1901

Aus dem pharmakologisch-poliklinischen Institut der Universität Erlangen.

Ueber

Protoplasmagifte.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medicinischen Doctorwürde

der

hohen medicinischen Facultät

der

kgl. bayer. Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Hermann Zahn,

approb. Arzt aus Erlangen.

Tag der mündlichen Prüfung: 19. VII. 1901.

Erlangen.

Kgl. bayer. Hof- u. Univ.-Buchdruckerei von Fr. Junge (Junge & Sohn).

1901.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Dekan: Prof. Dr. Fleischer.

Referent: Prof. Dr. Rosenthal.

Wollte man eine formale Definition des Wortes „Protoplasmagift“ geben, so wären unter Protoplasmagiften Gifte, die auf Protoplasma wirken, zu verstehen; auf Protoplasma wirken aber sämmtliche Gifte, sei es, daß man deren Wirkung aus chemischer oder physikalischer Aenderung des Protoplasmas direct erkennt, oder daß man sie aus Functionsänderungen der aus Protoplasma bestehenden Zellen und Organe erschließt. Gleichwohl versteht man unter Protoplasmagiften gewohnheitsgemäß nicht die Allgemeinheit der Pharmaka, sondern eine bestimmte, mehr oder minder scharf umschriebene Gruppe von Giften. In den gebräuchlichen Lehrbüchern der Pharmakologie und Toxikologie wie in experimentellen pharmakologischen Arbeiten findet man den Begriff vielfach gebraucht, allerdings ohne daß — wie gleich hier betont werden soll — sich irgendwo eine scharfe Definition dieses Ausdruckes findet; meist wird vorausgesetzt, daß sich der Begriff aus der Zusammensetzung des Wortes von selbst erkläre; bestimmte positive Merkmale werden selten gegeben, häufiger werden negative angeführt, d. h. die „Protoplasmagifte“ werden anderen Kategorien von Giften, „speciellen Giften“ und „Nervengiften“ gegenübergestellt.

Die auf diesem Gebiete herrschende Unklarheit veranlaßte mich auf Anregung von Herrn Dr. R. Heinz dem Gegenstande näher nachzugehen, die in den maßgebenden Handbüchern gegebenen Definitionen zusammenzustellen und kritisch zu beleuchten, um schließlich selbst eine scharfe Umschreibung des Begriffes „Protoplasmagift“ zu geben, nach welcher mit Sicherheit über die Zugehörigkeit oder Nichtzugehörigkeit eines Giftes zu dieser Gruppe entschieden werden kann. Gleichzeitig soll durch experimentelle Untersuchung gezeigt werden, auf Grund welcher Eigenschaften ein Körper in die Gruppe der Protoplasmagifte einzu-

reihen ist, und in welcher Weise diese Eigenschaften zweckentsprechend systematisch geprüft werden können.

Wir definiren Protoplasmagifte als Gifte, welche bei directer Berührung jedes lebende Protoplasma schädigen; dabei ist zu betonen, daß eben jedes Protoplasma, jede lebende Zelle, seien es frei lebende pflanzliche oder thierische Organismen wie Infusorien, Algen, Bacterien, Sprosspilze, Spaltpilze etc, seien es lose oder fest in Gewebsverbänden vereinigte Zellen höherer Organismen, weiße, rothe Blutkörperchen, Flimmerzellen, Nerven, Muskeln, paremchymatöse Organe, durch directe Berührung mit dem Gift geschädigt wird. Damit werden ausgeschlossen die große Gruppe der Nervengifte, die nur auf ganz bestimmte centrale, periphere, allgemeine oder specifische nervöse Apparate wirken; ferner die Toxine, die meist nur auf höhere Thiere und unter diesen auf ganz bestimmte Genera wirken[1]).

Nach unserer Definition des Begriffes wären zunächst die Aetzgifte eingeschlossen, d. h. solche Gifte, die grob chemische Aenderungen des lebenden (wie todten) Protoplasmas herbeiführen. Es ist klar, daß alle Aetzgifte bei directer Berührung alle lebenden Zellen schädigen. Gleichwohl werden sie gewohnheitsgemäß in den Lehrbüchern der Toxikologie nicht zu den Protoplasmagiften gerechnet, sondern ebenso als besondere Gruppe von Giften bezeichnet. Es sind also von den Protoplasmagiften auszuscheiden die Gifte, welche lebendes Protoplasma chemisch (fällend, lösend, substituirend) verändern.

Aber noch eine weitere Einschränkung ist zu machen. Destillirtes Wasser[2]) schädigt bei directer Berührung jedes lebende Protoplasma, ebenso sehr schwache Salzlösungen; andererseits werden Zellen wie Einzelorganismen durch Lösungen von ganz indifferenten Salzen, wie Kochsalz, sobald die Concentration der Lösungen ein bestimmtes Maß überschreitet, geschädigt. Die Lebensvorgänge werden nur dann nicht gestört, wenn der osmotische Druck im Innern der Zelle gleich dem der umgebenden

---

[1]) Den Unterschied zwischen Toxinen und Protoplasmagiften betont R. Heinz, Festschrift, Sr. kgl. Hoheit dem Prinzregenten Luitpold von Bayern zum 80. Geburtstage dargebracht von der Universität Erlangen, Bd. III. 1901.

[2]) Siehe auch H. Koeppe, Physikalische Chemie in der Medicin, Wien 1900, pag. 125.

Flüssigkeit ist. Es sind damit von den Protoplasmagiften alle Substanzen bezw. Conzentrationen, die auf das Protoplasma physikalisch schädigend einwirken, auszuschließen.

Unter diesen verschiedenen Voraussetzungen stellen wir also diejenigen Substanzen als Protoplasmagifte hin, welche, ohne auf das Protoplasma chemisch oder physikalisch verändernd einzuwirken, bei directer Berührung jede lebende Zelle schädigen. Hiemit soll nicht etwa gesagt werden, daß eine chemische Wechselwirkung zwischen Gift und Protoplasma nicht stattfände, denn jede pharmakodynamische Wirkung beruht ja auf Wechselwirkung, chemischer und physikalischer Wechselwirkung zwischen Pharmakon und Organismus. Bei dem Protoplasmagiften sind die Einwirkungen des Giftes aber derart, daß sie mit den feinsten chemischen und physikalischen Untersuchungsmitteln nicht festgestellt werden können, insbesondere, daß ein Unterschied bei der Wirkung auf die lebende oder todte Zelle, abgesehen von der Functionsstörung, nicht constatirt werden kann.

Es ist noch zu bemerken, daß gelegentlich Körper, die in stärkerer Concentration als Aetzgifte wirken, in schwächerer Concentration den Charakter von Protoplasmagiften darbieten können, oder vielmehr, wir werden von einer Protoplasmagiftwirkung sprechen, wenn diese Körper in Verdünnungen protoplasmaschädigend wirken, in denen eine chemische oder physikalische Beeinflussung nicht mehr zu constatiren ist. In diesem Sinne stellen das Sublimat, Formaldehyd u. v. a. in schwachen Concentrationen Protoplasmagifte dar.

Wir gehen nun dazu über, die in den bekannteren pharmakologischen Handbüchern bezw. Arbeiten niedergelegten Definitionen näher zu betrachten. Es sei nochmals erwähnt, daß solche Definitionen immer nur gelegentlich sich finden, daß nirgends eine Gruppe von Giften in dem eben dargelegten Sinne abgegrenzt aufgeführt wird.

Kobert[1]) nennt alle die Gifte, die Bacterien, niedere Pflanzen, wie Algen, abgetrennte Theile höherer Pflanzen mit Protoplasmabewegung, wirbellose Thiere von mikroskopischer Größe, Larven und Bruchstücke höherer Avertebraten, kurz Lebewesen, deren einzelne Zellen einige Zeit lang selbstständig zu leben im Stande sind, „rasch abtödten", Protoplasmagifte; als

[1]) R. Kobert, Lehrbuch der Intoxicationen, Stuttgart 1893; pag. 112.

Repräsentanten führt er Quecksilbersublimat, Jodcyan, Hydroxylamin und Hydrazin an. Eine nähere Begründung für diese Abgrenzung des Begriffes gibt er nicht, ebensowenig führt er in dem später folgenden systematischen Theile seiner Toxikologie eine Gruppe von Giften als Protoplasmagifte auf.

Husemann[1]) will den Begriff „Protoplasmagift" ganz ausmerzen; er hält sich an die rein formale Definition des Wortes; er sagt: „Man verstand unter Protoplasmagiften Substanzen, welche in intensiver Weise auf das Protoplasma einzuwirken im Stande seien. Ein principieller Unterschied (zwischen Nervengiften und Protoplasmagiften) existirt aber nicht, vielmehr sind die meisten und wichtigsten Neurotica in ganz entschiedener Weise Protoplasmagifte etc." Als Beispiele, die diese Anschauung stützen sollen, nennt er Veratrin, Strychnin, Chinin, Atropin, Morphin etc. Husemann stellt sich damit auf den rein theoretischen Standpunkt, daß alle Gifte in letzter Linie auf das Protoplasma wirken, daß man deshalb nicht eine bestimmte Gruppe von Giften abtrennen dürfe. Nun hat sich aber doch thatsächlich der Begriff „Protoplasmagifte" in der Toxikologie eingebürgert, auch läßt sich unter dieser Bezeichnung eine ganze Gruppe von Giften zusammenfassen.

Ebenso fasst Loew[2]) Nerven- und Plasmagifte nicht als Gegensätze auf, da es Gifte gebe, „welche nicht für alle Arten von Protoplasma giftig sind, und zweitens die Wirkung auf die Nerven eben doch wieder in der Wirkung auf das Plasma der Nerven und Ganglien beruhe". An anderer Stelle braucht Loew das Wort Protoplasmagift in dem von uns dargelegten Sinne, indem er von Hydroxylamin, Hydrazin, Phenylhydrazin als von Protoplasmagiften spricht.

Lewin[3]) erwähnt weder bei seiner Besprechung der Einteilung der Gifte nach ihren Wirkungen, noch bei der Besprechung einzelner Gifte, die wohl zu den Protoplasmagiften gehören, diesen Kunstausdruck.

---

[1]) Th. Husemann, Handbuch der Arzneimittellehre, Berlin 1892, 3. Auflage, pag. 471.

[2]) O. Loew, Ein natürliches System der Giftwirkungen, München 1893, pag. 9.

[3]) L. Lewin, Lehrbuch der Toxikologie. Wien und Leipzig 1897, 2. Auflage.

Kunkel[1]) hält den Begriff „Protoplasmagift“ aufrecht; er gibt folgende Definition: „Protoplasmagift (ein häufig gebrauchter Kunstausdruck) ist ein Gift, das ohne direct erkennbare (grob chemische) Aenderung alle lebenden protoplasmatischen Gebilde schädigt, abtödtet. Der Sublimat gehört z. B. dazu. — Dagegen werden Brom, concentrirte Schwefelsäure und ähnliche Stoffe, die ja durch ihre stark chemischen Wirkungen alles Leben zerstören, nicht hieher gerechnet.“

Diese Auffassung entspricht ganz der von uns gegebenen Definition. Kunkel sagt dann weiter: „Es kann sich bei den Protoplasmagiften kaum um etwas anderes handeln, als um chemische Wirkung auf einen bestimmten Protoplasmabestandtheil. So wird z. B. das Chloroform wahrscheinlich dadurch wirksam, daß es sich durch mechanische Affinität an das Lecithin und andere die Fettsäuregruppe enthaltende Stoffe der lebenden Zelle bindet. In dem Sinne fasse ich die Giftwirkung der oxalsauren Salze als Veränderung im Kalkbestande des lebenden Protoplasma: gleich liegt wahrscheinlich die Wirkung von Seifenlösungen, von Fluornatrium. Bei der Ba-Wirkung handelt es sich danach um die Festlegung der Schwefelsäure. Wahrscheinlich wirken gewisse Gifte in derselben Art auf die Phosphorsäure.“ In diesen Ausführungen sucht Kunkel der letzten Ursache der pharmakodynamischen Wirkung der Gifte (nicht nur der Protoplasmagifte) nachzugehen, während wir uns mit der Feststellung des Begriffes „Protoplasmagift“ und der allgemeinen Wirkungsweise gegenüber anderen Giftkategorien begnügen.

Lauder-Brunton[2]) nennt Stoffe, die auf das Protoplasma wirken und dessen Bewegungen aufheben, ohne daß sich eine Veränderung in ihnen bemerkbar macht, Protoplasmagifte. Die wirksamsten Protoplasmagifte seien Chlor, Brom, Jod, Sublimat, Kaliumpermanganat, Kreosot, weniger wirksam Chinin, noch weniger die Alkaloide. An anderer Stelle[3]) schreibt er einigen Narcoticis, Chloroform und Aether zugleich Protoplasmagiftwirkung zu, da sie Amoeben, Leucocyten tödten und Muskelfasern lähmen. Der allgemeinen Definition Lauder-Brunton's können wir zu-

[1]) A. J. Kunkel, Handbuch der Toxikologie, Jena 1899 u. 1900, pag. 6.

[2]) Lauder-Brunton, Allgemeine Pharmakologie, pag. 64—69.

[3]) ibidem pag. 225.

stimmen. Lauder-Brunton widerspricht sich aber selbst, indem er Aetzgifte wie Cl, Br, J, die doch grob chemisch auf lebendes und todtes Eiweiß einwirken, zu den Protoplasmagiften rechnet. Daß gewisse Nervengifte nebenbei Protoplasmagiftwirkung entfalten können, ist selbstverständlich. Man wird sie gleichwohl nicht zu den Protoplasmagiften rechnen, wenn sie diese nur unverdünnt oder in sehr starken Concentrationen entfalten.

Tappeiner[1]) lässt bei der Frage der Wirkungsart des Fluornatriums seine Ansicht über den Begriff des Protoplasmagiftes ziemlich scharf erkennen, wenn er sagt, er halte die Einwirkung des Fluornatriums auf Zellen nach Art einer grob chemisch ätzenden Substanz für unwahrscheinlich, sondern nehme „eine bloß auf organisirtes Eiweiß (Protoplasma) gerichtete Wirkung" an. Auf Grund der Untersuchungen Tappeiner's wird das Fluornatrium in den verschiedenen Handbüchern als typisches Protoplasmagift angeführt.

Die angeführten Beispiele dürften zur Genüge zeigen, daß in der Handhabung des Begriffes „Protoplasmagift" große Unsicherheit herrscht. Wir hoffen, daß wir durch die schärfere Abgrenzung des Begriffes der bestehenden Unklarheit ein Ende gesetzt haben.

Wir haben oben[2]) diejenigen Gifte, die bei directer Berührung jedes lebende Protoplasma, jede lebende Zelle der gesammten Organismenwelt schädigen, unter bestimmten Voraussetzungen, ohne daß sie chemisch oder physikalisch auf das Protoplasma verändernd wirken etc., Protoplasmagifte genannt. Um nun von einem Gifte sagen zu können, daß es der gegebenen Definition entspricht, ist es nothwendig, seine Wirkungsart nicht bloß an irgend einem einzelnen thierischen oder pflanzlichen Organismus zu studiren, sondern systematisch an leicht zugänglichen Objecten der gesammten belebten Natur zu untersuchen. Andererseits wird man sich gewisse Einschränkungen auferlegen müssen; es kommt nur darauf an, eine Anzahl von Prüfungsobjecten zu finden, die unter einander möglichst verschieden sind, d. h. möglichst vielseitige Variationen lebenden Protoplasmas darstellen. Diese Objecte müssen leicht zugänglich sein, in jedem

[1]) Tappeiner, Mittheilung über die Wirkungen des Fluornatrium, Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie Bd. 27, pag. 111.

[2]) pag. 5.

Laboratorium leicht gleichartig beschafft werden können. Will man nämlich verschiedene Substanzen mit einander vergleichen, so kann man dies nur, wenn man sie an den gleichen Versuchsobjecten prüft. Es ist bekannt, daß verschiedene nahestehende Species (Organismen) demselben Gifte gegenüber sich durchaus verschieden verhalten. Man kann natürlich nur solche Gifte in ihrer Wirkungsart mit einander vergleichen, die an demselben Organismus studirt sind. In Loew's mehrfach citirtem Buche finden wir bunt durch einander die Wirkung der Gifte auf Amoeben, Algen der verschiedensten Art, Infusorien, Bacterien, Bierhefe, Frosch, Kaninchen, Schildkröte etc. geschildert. Der Gewinn derartiger Untersuchungen wird viel größer sein, wenn sie nach gleichem Verfahren an gleichem Objecte angestellt werden, weil man dann die untersuchten Substanzen nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ mit einander vergleichen kann. Bei der Wahl der Objecte folgte ich dem Vorschlag von R. Heinz[1]) und untersuchte Infusorien, Bacterien, Spross- und Spaltpilze, keimenden Senfsamen, Nerv und Muskel des Frosches, Blut und Blutfarbstoff des Kaninchens, Frosch und Kaninchen bei subcutaner Einverleibung der zu prüfenden Stoffe, schließlich die parenchymatösen Organe, Leber und Niere des Kaninchens in der unten angegebenen Weise bezüglich ihres Verhaltens bestimmten Giften gegenüber.

Substanzen, die auf sämmtliche genannten Zellarten schädigend wirken, wird man mit Sicherheit als Protoplasmagifte bezeichnen können, wenn sie den genannten Voraussetzungen auch sonst genügen. Ich wählte nun 3 wohl allgemein als Protoplasmagifte anerkannte Körper, Fluornatrium[2]), salzsaures Hydroxylamin, Formaldehyd, stellte ihnen 3 Nervengifte gegenüber: das nervöse Centralorgane lähmende Morphin (als salzsaures Salz), das das Rückenmark erregende Strychnin (als salpetersaures Salz) und das die motorischen Nervenendigungen lähmende Curare. Die Lösungen waren stets neutral; die sauer reagirende Hydroxylaminlösung wurde durch Natronlauge genau neutralisirt. Die Concentration ist jedes Mal besonders angegeben. Zur Controlle diente Kochsalzlösung (gewöhnlich 0,6—0,75%), destillirtes Wasser, Brunnenwasser.

[1]) Siehe Festschrift, pag. 17.

[2]) Die Chemikalien sind sämmtlich von Merck in Darmstadt bezogen.

Versuche an Infusorien.

Die Opalinae ranarum finden sich fast bei jedem Frosche im Enddarm; sie sind von beträchtlicher Größe, daß man sie im Uhrschälchen bei schwachen Vergrößerungen unter dem Mikroskop beobachten kann. Sie zeigen eine große Anzahl heller, kleiner Kerne, lebhafte Flimmerbewegung der in Reihen angeordneten Wimpern und außerdem ziemlich lebhafte Eigenbewegung, die bei Schädigung durch äußere Agentien sich verlangsamt und in eine Drehbewegung (nach Art einer Schraube) übergeht. Durch gewisse Gifte schrumpfen sie, durch andere quellen und platzen sie; in manchen Fällen bilden sich mehr oder minder zahlreiche Vacuolen. Neben Opalina sind zuweilen noch andere Infusorien im Darme des Frosches zu finden, die im Allgemeinen viel resistenter sind. Da sie keine so häufigen Bewohner des Froschdarmes sind, berücksichtigte ich bei meinen Untersuchungen nur die Opalina ranarum.

Ich brachte eine Anzahl Opalinen mittelst Tropfglas in Uhrschälchen, die mehrere Cubikcentimeter 1%iger Giftlösung (in Brunnenwasser) enthielten, und beobachtete sie unter dem Mikroskop bei etwa 40facher Vergrößerung bezüglich ihrer Form, Vacuolenbildung, Locomotion nach 5, 15, 25, 35 Minuten. Eine Uebersicht bietet folgende Tabelle (auf Seite 11).

Aus der Tabelle geht hervor, daß Fluornatrium nach 35, Hydroxylamin nach 25, Formaldehyd nach 5 Minuten die Opalina vollständig zertrümmerten, während die 3 Nervengifte nur eine Functionsstörung bewirkten. Dabei waren sie aber doch so schwer geschädigt, daß eine Erholung nach Einbringung in Brunnenwasser nicht stattfand. Selbst viel geringe Concentrationen führen Stillstand herbei; so fand ich z. B., daß Curare in 0,001% Lösung nach fast 4 Stunden vollständige Lähmung herbeiführte. Aus diesem Resultate könnte man schließen, daß nicht nur Fluornatrium, Hydroxylamin und Formaldehyd, sondern auch Curare, Strychnin, Morphin Protoplasmagifte sind; aber, wie Heinz[1]) sagt, „findet man z. B., daß ein chemischer Körper ein Infusorium zum Einstellen seiner Bewegungen und schließlich zum Absterben bringt, so ist man deshalb noch nicht berechtigt, jenen Körper für ein Protoplasmagift zu erklären. Der einzellige

[1]) R. Heinz, l. c. pag. 17.

Nach	5 Minuten	15 Minuten	25 Minuten	35 Minuten
Fluornatrium	unbeweglich; Form erhalten.	unbeweglich; Form erhalten.	unbeweglich; kleine Vacuolen.	unbeweglich; theils geplatzt, theils Vacuolen.
Hydroxylamin	unbeweglich; Form erhalten.	unbeweglich; Vacuolen zahlreich.	geplatzt.	—
Formaldehyd	unbeweglich; fast alle geplatzt und zertrümmert.	—	—	—
Curare	Bewegung verlangsamt; Form erhalten.	unbeweglich; Form erhalten.	unbeweglich; Form erhalten.	unbeweglich; Form erhalten.
Strychnin	Bewegung verlangsamt; Form erhalten.	theilweise unbeweglich; Form erhalten.	bis auf 1 alle unbeweglich; Form erhalten.	unbeweglich; Form erhalten.
Morphin	normale Bewegung; Form erhalten.	Bewegung etwas verlangsamt; Form erhalten.	Bewegung fast ganz aufgehoben; Form erhalten.	unbeweglich; Form erhalten.
Brunnenwasser	normale Bewegung; normale Form.	wie nach 5 Min.	ebenso.	ebenso.

Organismus geht zu Grunde, wenn irgend eine seiner Functionen beeinträchtigt wird. — Bei den Protozoen, bei denen die verschiedenen physiologischen Functionen sich an dem gleichen Substrat vollziehen, wird durch die Ausschaltung irgend einer einzelnen Function das Leben vernichtet".

Bacterien.

Es schien mir wichtig, bei der Untersuchung der antibacteriellen Wirkung der Gifte vor Allem daraufhin zu wirken, daß erstens die Bacterien möglichst gute Lebensbedingungen haben und zweitens möglichst innig mit dem Gift in Berührung kommen. Ich stellte daher die Versuche im Brutschrank bei 37° an[2]); um

[2]) Daher der Unterschied der Resultate Aronson's, Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 30, 1892.

Tage nach der Impfung		1	2	1	2	3	1	3	1	2	4	1	2	4	1	2	4	1	2	4	1	2	4	1	2	4	6	1	2	4	6
Fluornatrium	Staph. pyog.						+	+	>	> s. w.	> s. w.	>	>	> w.	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	> s. st.	>	>	>	— a
	Bac. pyocyan.						+	+	>	> s. w.	> s. w.	>	> w.	>	>	>	> st.	>	>	> s. st. b.	>	>	>	>	>	—	—	>	>	>	— c
Hydroxylamin	Staph. pyog.						+	> s. w.				>	>	>	>	> w.	>	>	>	>	>	>	>	>	>	—?	—	>	—	—	— f
	Bac. pyocyan.						> w.	> w.							>	> w.	>	>	>	—	>	—?	— e.	>	>	—	—	> —	—	—	— g
Formaldehyd	Staph. pyog.	>	>	—	—	—	—	—																							
	Bac. pyocyan.	>	>	—	>?	—	—	—																							
Curare	Staph. pyog.						+	+	+	+	+				+	+	+				+	+	+					+	+	+	
	Bac. pyocyan.						+	+	+	+	+				+	+	+				+	+	+					+	+	+	
Strychnin	Staph. pyog.								+	>	+ d.	>	>	> d.	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	—?	—	— z
	Bac. pyocyan.								+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	
Morphin	Staph. pyog.						+	+	+	+	+				+	+	+											+	+	+	
	Bac. pyocyan.						+	+	+	+	+				+	+	+											+	+	+	

+ = gewachsen; — = nicht gewachsen; > = im Wachsthum beeinträchtigt. s. = sehr; w. = wenig; m. = mäßig; st. = stark; d. = deutlich. Von a—h wurden Abimpfungen gemacht (s. Text).

dem zweiten Punkte zu genügen, nahm ich die einfachste Methode zur Züchtung von Bacterien, die Bouillonkultur, die ich für sich sterilisirte, nicht zusammen mit dem Gifte, da eventuell beim Erhitzen auf 100° das Gift mit Bestandtheilen der Bouillon, vor Allem mit ihren Salzen Verbindungen eingehen kann, die vielleicht ganz andere pharmakodynamische Eigenschaften besitzen[1]). Sterilisirung der Giftlösungen war nicht nöthig, da ich concentrirte Lösungen als Stammlösungen benützte, die, wenn einigermaßen sauber hergestellt, für vorliegende Zwecke als genügend keimfrei angesehen werden können. Es hat sich auch gezeigt, daß dieses Verfahren keinen Nachtheil bringt; denn nur 3 der angesetzten Culturen zeigten Verunreinigung durch Schimmelpilze.

Ich nahm zu meinen Versuchen den Staphylococcus pyogenes aureus und den Bacillus pyocyaneus, einerseits leicht zugängliche, andererseits verschieden widerstandsfähige Vertreter der großen Gruppe der Bacterien. Als widerstandsfähiger gilt im Allgemeinen der Staphylococcus. Wie unsere Tabelle zeigt, trifft dies für Fluornatrium, Hydroxylamin zu, dagegen nicht für Formaldehyd und Strychnin. Bei der gegebenen Versuchsanordnung ist es schwierig, den niedrigsten Werth der Giftlösung, die wachsthumshemmend wirkt, festzustellen. Ich begnügte mich damit, den niedrigsten Procentgehalt, der das Wachsthum beeinträchtigt, und zweitens den, der die Bacterien vollständig tödtet, möglichst genau zu bestimmen, was natürlich für den zweiten Werth viel besser möglich war als für den ersten, insofern als durch Ueberimpfungen der in den Giftlösungen befindlichen Bacterien (a—g) in reine Bouillon genau erkannt werden konnte, ob in dem Impfmaterial noch entwicklungsfähige Keime vorhanden waren oder nicht.

Aus der Tabelle geht hervor:

		wachstumbeeinträchtigend	bacterientödtend
Fluornatrium:	Staphyloc.	0,5—0,75%	über 2% nach 6 Tagen.
	Pyocyan.	0,5%	1,5—2% nach 4 Tagen.
Hydroxylamin:	Staphyloc.	0,1—1,0%	über 2% nach 6 Tagen.
	Pyocyan.	0,1%	1,25—1,5% nach 4 Tagen.
Formaldehyd:	Staphyloc.	sehr schwer zu	0,075% in 1 Tage.
	Pyocyan.	bestimmen	0,075—0,1 in 1 Tage.

Curare und Morphin selbst in 2% Lösung beeinträchtigen das Wachsthum durchaus nicht, erst recht nicht tödten sie; dagegen

[1]) Tappeiner, Ueber Fluornatrium. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 25.

zeigt Strychnin für Staph. bei 0,5—0,75%, für Pyocyan. bei 1,25—1,5% Entwicklung beeinträchtigende, für Staphyloc. bei 2% in 6 Tagen tödtende Wirkung, während Pyocyan. noch verhältnißmäßig gut wächst.

Nach diesen Resultaten können wir bereits mit Sicherheit sagen, daß Morphin und Curare keine Protoplasmagifte sind, dagegen dem Strychnin beträchtliche Protoplasmagiftwirkung innewohnt.

Schimmelpilze

wachsen in 5%iger Schwefelsäure, 1%igem Sublimat, zeigen somit eine so enorme Resistenz gegen Gifte, daß sie zum Studium der Protoplasmagiftwirkung durchaus ungeeignet erscheinen. Es sind nur ganz wenige Substanzen, die das Wachsthum der Schimmelpilze beeinträchtigen, hemmen, insbesondere Hydroxylamin[1], Phenylhydrazin. Ich habe daher auch keine Untersuchungen genauerer Art gemacht. Ich constatirte nur, daß Schimmelpilze, die auf Brod gewachsen waren, in 1%iger Lösung aller 6 untersuchten Gifte ungehindert weiterwuchsen.

Sprosspilze

sind in Gestalt der Presshefe der Bäcker ein leicht zugängliches und sehr geeignetes Object zur Untersuchung, da man ihre Fähigkeit, Traubenzucker zu vergähren, leicht als objectives Maß für den Grad ihrer Schädigung durch Gifte benutzen kann. Ich bereitete mir eine 5%ige Hefeemulsion in Brunnenwasser, setzte dieser die Giftlösung zu, ließ diese dann 1 Stunde bei Zimmertemperatur offen stehen, füllte das Gemisch in gewöhnliche Gährröhrchen, die ich mir vorher möglichst genau graduirt hatte, setzte Traubenzuckerlösung zu, brachte sie in den Brutschrank von 37° und las nach 24 Stunden die entwickelte Gasmenge ab. Zur Controlle hatte ich stets Hefe-Traubenzuckerlösung für sich angesetzt. In den Gährröhrchen waren constant 33 1/3% der 5%igen Hefeemulsion enthalten, 1% Traubenzucker, der Rest bestand aus den verschieden stark concentrirten Giftlösungen. Das Ergebniss war Folgendes:

---

[1]) Loew, Pflügler's Archiv Bd. 35.

Keine	Gasentwicklung	erfolgte	bei	Fluornatrium	von circa	0,1—0,25%
„	„	„	„	Hydroxylamin	„ „	2%
„	„	„	„	Formaldehyd	„ „	0,1—0,5%
Normale	„	„	„	Curare	„ „	1%
Keine	„	„	„	Strychnin	„ „	1,5—2%
Normale	„	„	„	Morphin	„ „	1,5%.

Diese Versuche wurden mehrfach angestellt, so daß die gegebenen Zahlen ein Bild von der eigenthümlichen Verschiedenheit, welche die untersuchten Gifte den Hefezellen gegenüber zeigen, geben. Für Fluornatrium, Hydroxylamin, Formaldehyd und Strychnin sind die geringsten Werthe der Giftlösung angegeben, die die Gasentwicklung vollständig verhindern. Da Curare und Morphin normale Gasmengen zeigten, erschien es mir unnöthig, noch höhere Concentrationen zu untersuchen. Vor Allem ist es auffällig, daß das Hydroxylamin, ein sonst so giftiger Körper, erst in 2% Lösung vollständig die Function der Hefezellen aufhebt. Auch Loew fand die relativ hohe Zahl von 1%. Ferner ist interessant, daß das Strychnin auch hier ausgesprochene Protoplasmagiftwirkung entfaltet.

Keimende Senfsamen.

Da Senfsamen überall erhältlich und gut keimfähig ist, stellt er ein geeignetes Object aus der Pflanzenwelt zum Studium der Wirkung der Protoplasmagifte dar. Bringt man eine größere Anzahl, z. B. 10 in Wasser, bezw. Giftlösung, so eliminirt man die individuelle Variabilität und kann andererseits die feinere Abstufung in der Wirkung der untersuchten Gifte erkennen. So ließ ich je 10 Samenkörner in 1%iger und 0,1%iger Lösung keimen. Folgende tabellarische Uebersicht (auf Seite 16) gibt die Zahl der gekeimten Körner von den 10 in der Lösung betrachteten nach 2, 4 und 7 Tagen an.

Die Protoplasmagifte zeigen auch an diesem Objecte ihre große Giftigkeit. Zunächst erscheint es befremdend, daß Formaldehyd in 0,1%iger Lösung Keimlinge aufkommen läßt. Der Grund hiefür liegt wohl in der Flüchtigkeit des Formaldehyds, der auch durch Einschluß der Keimlinge in eine feuchte Kammer nicht genügend gesteuert werden kann. Strychnin beeinträchtigte in 1%iger Lösung deutlich die Keimung, während Curare und Morphin unwirksam blieben.

%	Tage	Fluornatrium	Hydroxylamin	Formaldehyd	Curare	Strychnin	Morphin	Aqua destill.	Brunnenwasser
1%	2	0	0	0	8	6	7	9	10
	4	0	0	0	10	8	10	10	10
	7	0 rosa gefärbt	0	0	10 (3 grün)	10	10	10	10 (grün)
0,1%	2	1	2	0	8	10	10	10	10
	4	1	2	6	9	10 (grün)	10	10	10
	7	1 minimal	2 minimal	6 minimal	9	10 (2 gelb)	10	10	10

Versuche am isolirten Nerven und Muskel des Frosches.

Es wurde das in der Physiologie übliche Ischiadicus-Gastrocnemiuspräparat hergestellt, und zwar gewöhnlich 3 Präparate. Im ersten Falle wurde der Nerv, im anderen Falle der Muskel in die Giftlösung, das dritte Präparat als Controllstück in physiologische Kochsalzlösung gebracht, ebenso der Muskel bezw. Nerv der beiden ersten Präparate, die mit der Giftlösung nicht in Berührung kommen sollten. Mittels feuchter Kammer wurden die Präparate vor Austrocknung geschützt. In verschiedenen Zeitabständen wurde dann mit dem bekannten Schlitteninductorium der Rollenabstand (RA.) bestimmt, bei welchem Zuckung (Z), bei welchem Tetanus (Te) erfolgte.

Fluornatrium

a) Vergifteter Muskel in 0,1%
nach 65 Min. bei directer Reizung Z, kein Te.
„ „ „ „ Reizung vom Nerven aus nicht mehr erregbar.

b) Verg. Nerv in 0,1% nach 1 Std. gereizt, Z bei 46 cm RA.; Te bei 34 cm, während bei Controllstück Z bei 37 cm, Te bei 28 cm RA. erfolgte.

Dagegen Nerv in 1% nach 45 Min. Z bei 30 cm, kein Te.
„ „ „ „ „ 75 „ kein Z, kein Te.

Es traten schon nach 5 Min. in letzterem Falle fibrilläre Zuckungen im Muskel auf, die nach 40 Min. wieder aufhörten.

Hydroxylamin 1%.

a) Vergifteter Muskel nach 15 Min. Z und Te bei directer Reizung bei 15 und 8 cm RA.
Vergifteter Muskel nach 25 Min. keine Z und kein Te bei directer Reizung.
Vom Nerven aus nach 15 Min. nur Z, kein Te.
„ „ „ „ 25 „ keine „, „ „

b) Vergifteter Nerv nach 15 Min. Z und Te bei 16 und 10 cm RA.
(Controlle „ „ „ „ „ „ „ 40 „ 23 „ „)
nach 25 Min. schwache Z, kein Te.

Formaldehyd 1%.

a) Vergifteter Muskel nach 5 Min. weder direct noch vom Nerven aus reizbar. (Ebenso bei 0,1%.)

b) Vergifteter Nerv nach 15 Min. Z und Te bei 18 und 10 cm RA.
„ „ „ 40 „ keine Z.

Curare, dessen Wirkung aus der Physiologie genügend bekannt ist, zeigte Folgendes: Nerv, durch 1%ige Lösung vergiftet, nach 20 Min., durch 0,1%ige Lösung vergiftet, nach 70 Min. nicht mehr zu erregen, während bei 0,05% Z und Te wie bei normalem Nerv auszulösen war.

Am vergifteten Muskel wurde die Erregbarkeit vom Nerven aus bei 1% nach 20 Min., bei 0,1% nach 70 Min. aufgehoben, dagegen die directe Erregbarkeit bei 1% nach 30 Min., bei 0,1% nach 100 Min.

Morphin 1%.

Vergifteter Muskel nach 70 Min. keine Z bei directer Reizung, vom Nerven aus nach 70 Min. Z und Te, nach 100 Min. unerregbar.

Vergifteter Nerv nach 100 Min. unerregbar.

Strychnin 1%.

Muskel auf directe Reizung noch 1 Stunde nach der Vergiftung Z, vom Nerven aus nach 15 Min. unerregbar.

Vergifteter Nerv nach 4 Stunden noch erregbar.

Wir sehen auch hier, daß die Protoplasmagifte rasch auf Muskel, etwas später auf den Nervenstamm schädigend einwirken; daß die Wirkung auf den Nerven erst später bemerklich wird, kommt wohl daher, daß das Gift nicht so leicht bis auf den Axencylinder vordringen kann; bei den Nervengiften sehen wir, daß nicht nur das Strychnin, sondern auch Curare und Morphin gewisse schädigende Wirkung ausüben. Die Wirkung des Curare auf die motorische Nervenendplatte ist bekannt. Da es von einer Strychnosart stammt, ist es kein Wunder, wenn Strychnin nach längerer Zeit „curareartig“ auf die motorischen peripheren Nerven wirkt. Curare schädigt aber auch bei directer Einwirkung den Muskel. Auch bei resorptiver Wirkung

ist eine Schädigung des Froschmuskels durch Tillie nachgewiesen. In starker Concentration schädigt Curare den Nervenstamm selbst. Das Morphin lähmt, wenn auch erst nach langer Zeit, die motorischen Endplatten, es gibt sich in dieser Eigenschaft als (tertiäres) Amin zu erkennen.

Versuche mit defibrinirtem Blute des Kaninchens.

Aus der Carotis des Kaninchens nahm ich für meine Versuche gewöhnlich 50 ccm Blut, defibrinirte es durch Schlagen, ließ es durch ein vorher in physiologischer Kochsalzlösung gewaschenes Tuch laufen und setzte es dann den vorher bereiteten Lösungen zu. Die Lösungen enthielten dann 1% Gift, 10% defibrinirtes Blut, 0,6% Kochsalz; Rest destillirtes Wasser. In einer zweiten Reihe wurde das Blut zuerst in destillirtem Wasser gelöst und dann erst der Giftlösung, die hiebei kein Kochsalz enthielt, zugesetzt. Das procentische Verhältniss war das gleiche. Die in Reagensgläsern befindlichen Gemische ließ ich bei Zimmertemperatur mit Watte leicht gedeckt stehen, machte nach 24 und 48 Stunden meine Beobachtungen unter Zuhilfenahme eines Bunsen'schen Spectralapparates, dessen Scala ich so einstellte, daß der Absorptionsstreifen D sich mit Zahl 100 der Scala deckte.

Fluornatrium mit Kochsalz: Blutkörperchen scharf abgesetzt, überstehende Schicht fast farblos. Blutfarbstoff sehr wenig gelöst. Bodensatz reichlich, karmoisinroth, zeigte, verdünnt, Oxyhämoglobin, nach 48 Stunden reducirtes Hämoglobin. Bei einer derartigen Untersuchung wurden 4 Streifen, die dem des Hämatoporphyrins fast genau entsprachen, beobachtet, und zwar 1. Streifen 90/91—98/99, 2. Streifen 103/4—107/8, 3. Streifen 114/5—125/7, 4. Streifen 135—146/150 (?). Es stellte sich heraus, daß die benützte Fluornatriumlösung alkalisch reagirte, was wohl der Grund für diese Beobachtung ist, da bei neutraler Reaction niemals die Streifen wieder beobachtet wurden. (Ueberhaupt wurden stets neutrale Lösungen benützt.) Später zeigte sich wie in der Kochsalzcontrolle Methämoglobin.

Fluornatrium mit gelöstem Blut. Nach 24 Stunden hellroth, Oxyhämoglobin; nach 48 Stunden karmoisinroth, reducirtes Hämoglobin.

Hydroxylamin[1]) mit Kochsalz.

Blutkörperchen gut abgesetzt. Es fiel zunächst die deutliche Gasentwicklung auf, das Gemisch färbte sich schmutzigbraun. Ueberstehende Schicht enthält wenig Blutfarbstoff gelöst. Methämoglobin nach 24 und 48 Stunden.

[1]) Näheres siehe Leber, Toxikologische Untersuchungen über die Wirkung des Hydroxylamins. Inaug.-Diss. Erlangen 1888.

Hydroxylamin mit gelöstem Blut.

Blut braunroth; Methämoglobin nach 24 und 48 Stunden.

Formaldehyd mit Kochsalz.

Blutkörperchen gut abgesetzt, nur sehr wenig Blutfarbstoff gelöst der reichliche bräunlichrothe Bodensatz zeigte neben Oxyhämoglobin Methämoglobin nach 24 und 48 Stunden.

Formaldehyd mit gelöstem Blut.

Lösung braunroth, zeigt Methämoglobin nach 24 Stunden.

Curare mit Kochsalz.

Blutkörperchen gut abgesetzt; etwas Blutfarbstoff gelöst. Wegen der starken Trübung gibt das Spectrum trotz Verdünnung kein bestimmtes Resultat.

Curare mit gelöstem Blut.

Blut braunroth, zeigt nach 24 Stunden Methämoglobinstreifen.

Strychnin mit Kochsalz.

Blut fast vollständig gelöst, hellroth, zeigt nach 24 und 48 Stunden nur Oxyhämoglobin, kein reducirtes Hb. Der sehr geringe Bodensatz hellziegelroth, nicht, wie in der Controlle, karmoisin, zeigt ebenfalls nach 24 Stunden Oxyhämoglobin, nach mehr als 48 Stunden, wie die Kochsalzcontrolle, Methämoglobin.

Strychnin mit gelöstem Blut.

Lösung hellroth, zeigt nach 24 und 48 Stunden Oxyhämoglobin, kein reducirtes Hb.

Morphin mit Kochsalz.

Blutkörperchen gut abgesetzt; kein Blutfarbstoff gelöst; nach 48 Stunden karmoisinroth, reducirtes Hämoglobin.

Morphin mit gelöstem Blut.

Nach 24 Stunden noch hellroth, Oxyhämoglobin; nach 48 Stunden bräunlich, Methämoglobin.

Controlle: Blut mit Kochsalz.

Blutkörperchen gut abgesetzt; kein Blutfarbstoff gelöst; nach 24 Stunden hellroth, Oxyhämoglobin; nach 48 Stunden karmoisinroth, reducirtes Hämoglobin.

Controlle: Gelöstes Blut.

Nach 24 Stunden hellroth, Oxyhämoglobin; nach 48 Stunden bis auf die oberste, 1—1½ cm hohe Schicht reducirtes Hämoglobin.

Diese Blutuntersuchungen haben mit der Frage der Protoplasmagiftwirkung direct nichts zu thun; es erschien uns nur interessant, die untersuchten Körper auch auf ihre Blutkörperchen lösende und Haemoglobin verändernde Kraft zu beobachten.

Wirkung auf die Zellen parenchymatöser Organe.

Es ist klar, daß reine Nervengifte pathologische Veränderungen nicht herbeiführen werden, während anzunehmen ist, daß

Protoplasmagifte allenthalben die Zellen des Organismus schädigen werden; allerdings wird diese Schädigung nur an den empfindlichen Organen zum Ausdruck kommen, bezw. dort, wo das Gift in größerer Menge aus dem Blute angehäuft wird. Wir werden daher vor Allem die Veränderungen der parenchymatösen Organe, der Leber und Niere, zu suchen haben.

So beobachtet man bei tödtlichen Vergiftungen mit Nervengiften keinerlei charakteristische pathologischen Veränderungen. — Die Protoplasmagifte werden erst dann, wenn sie genügend lange Zeit eingewirkt haben, einen positiven Befund bei der Section bieten. Daher findet man auch bei acuten Vergiftungen (außer Veränderung von Blutfarbstoff und Blutkörperchen[1]) keine nachweisbare Schädigung der Organe, bei subacuten dagegen durch Fluornatrium, Hydroxylamin wie Formaldehyd deutliche pathologische Veränderung, hauptsächlich parenchymatöse Trübung und Verfettung von Niere und Leber.

Um das Bild der directen Einwirkung eines Protoplasmagiftes auf die Zellen der parenchymatösen Organe, Leber und Niere, zu erhalten, machte ich Injectionen von dem Ductus choledochus und Ureter aus. Will man das Gift direct in Berührung mit Leber und Niere bringen, so kann man entweder Injectionen in die Arterie des betreffenden Organes machen oder direct in das Parenchym. Macht man das letztere, so setzt man naturgemäß große Verletzungen. Es werden Blutgefäße zerrissen; durch die Injectionsflüssigkeit wird das Gewebe comprimirt, womöglich zertrümmert. Dabei bleibt es bei der später vorgenommenen Untersuchung vollständig unklar, welche Veränderungen man auf die Giftwirkung, welche auf den Druck der injicirten Lösung etc. zurückführen soll. Injicirt man in die Arterie des betreffenden Organes, so kommt das Gift nur sehr kurze Zeit und auch nicht direct (Capillarwand) mit den specifischen Zellen in Berührung. Beides wird vermieden, wenn man vom Ausführungsgang aus die Injection macht. Die Lösung kommt dann durch die feinsten Gänge mit den secernirenden Zellen in innige Berührung.

In beiden Versuchen nahm ich 1%ige Fluornatriumlösung in Kochsalz bei 40°; Kaninchen circa 2000 g. In Morphiumäthernarkose eröffnete ich

[1]) Genaueres bietet R. Heinz, Ueber Blut degeneration und -regeneration. Ziegler's Archiv Bd. 29.

die Bauchhöhle in der Linea alba vom Proc. xiphoideus bis 2 Finger breit oberhalb der Symphyse unter möglichst aseptischen Cautelen. Da die Därme recht voluminös sind, so musste ich sie, um den Ductus choledochus freilegen zu können, herauswälzen; sie wurden mit in warmer Kochsalzlösung getränkter Watte vor Abkühlung geschützt. Dann wurde der Ductus choledochus ein Stück weit isolirt, eine Canüle in ihn eingebunden. Der Ductus cysticus wurde abgeklemmt. Dann wurden 5 ccm Lösung unter möglichst mäßigem Druck langsam injicirt. Nach Abnahme der Spritze liefen einige wenige Tropfen aus der Canüle aus. Es wurde die Klemme vom Ductus cysticus abgenommen. Rasch wurde die Bauchhöhle durch Etagennähte geschlossen bis auf eine Stelle, aus der ein auf der Canüle befestigter, aseptischer Gummidrain herausgeleitet wurde, damit die bereitete Galle inclusive Giftlösung abfließen konnte. Darüber ein antiseptischer Verband. Nach 48 Stunden, während welcher das Versuchsthier recht matt war, wurde es getödtet und sofort die Section gemacht.

Die Section ergab: Am Respirationstractus, abgesehen von leichter Bronchitis, nicht Abnormes; Herz normal. Bauchorgane: An den Nieren Zeichen der trüben Schwellung. Keine Peritonitis. Nur geringe Blutgerinnsel verklebten die der Bauchwunde anliegenden Darmschlingen. Von besonderem Interesse ist die Leber:

Leber blutreich, groß, von vermehrter Consistenz, nicht glänzend rothbraun, trübbraun, zum Theil gelblichbraun gefleckt. Innerhalb dieser Flecke an zahlreichen Stellen kleine (1—2 mm im Durchmesser), lebhaft orange gefärbte Herde. Man sieht deutlich, daß sie um einen kleinen Gallengang angeordnet sind.

Mikroskopischer Gefrierschnitt durch einen kleinen orangerothen Herd der Leber. (Etwa 20 Min. nach dem Tode angelegt): Um einen kleinen Gallengang herum sind sämmtliche zelligen Bestandtheile der Acini zu Grunde gegangen. In dem bindegewebigen Stroma nur spärliche Reste von zerstörten Leberzellen bezw. Kernen. Stroma durch ausgetretene Galle lebhaft orangeroth gefärbt. In der Peripherie des nekrotischen Herdes Leberzellen stark getrübt, Kerne undeutlich. In den Zellen zahlreiche Fettkügelchen sowie auch gelbgrünes Pigment. In einzelnen Capillaren und Venulae centrales kohlschwarzes Pigment in Form feinster Kügelchen. Ueber die Natur dieses Pigmentes kann ich nichts aussagen, wahrscheinlich ist es ein Derivat von verändertem Hämoglobin[1]).

[1]) Etwas Analoges hat wohl auch Schulz in den Harncanälchen des Kaninchens gesehen; er nennt es schwarze „Concretionen“. Siehe Archiv für exp. Path. u. Pharmak. Bd. 25, pag. 330.

Analog dieser Versuchsanordnung machte ich bei einem zweiten Kaninchen (1950 g) eine Injection von 0,5 ccm in den linken Ureter. Auch hier wurde die Canüle zur Bauchwunde herausgeleitet, um Harnstauung zu vermeiden, und ebenfalls nach 48 Stunden die Section gemacht.

Die linke Niere war vergrößert, hyperämisch; auf dem Durchschnitt erschien die Hyperämie noch deutlicher. Die Grenze von Mark und Rind normal scharf; Grenzschicht deutlich gestreift.

Mikroskopisch zeigte der sofort angelegte Gefrierschnitt Folgendes.

In den Epithelien der Tubuli recti und contorti reichliche Fetteinlagerung; außerdem allgemeine Trübung der Zellen, Kerne undeutlich bezw. auf längere Strecken gar nicht sichtbar, und zwar nicht etwa durch Fett oder Granula verdeckt, sondern degenerirt, da sich Uebergänge vom normalen Kerne bis zur vollständigen Karyolyse finden.

In zahlreichen Sammelröhren eigenthümlich schollige, farblose, stark lichtbrechende, deutlich von einander gesonderte Gebilde. In manchen Sammelröhren sind sie eng an einander gelagert, cylinderförmig; in der Größe und Form entsprechen die einzelnen Schollen annähernd den Epithelien der Harncanälchen, und dürften sie wohl auch abgestoßene, hyalin veränderte Epithelien, die erste Bildungsstufe einer bestimmten Kategorie von Harncylindern, darstellen.

Die vorliegende Untersuchung sollte ihrem Wesen nach eine methodologische sein, es sollte an drei Körpern, die der von uns im allgemeinen Theil gegebenen Definition von „Protoplasmagiften“ entsprechen, deren Wirkungsweise illustrirt werden gegenüber der der anderen großen Gruppe der „Nervengifte“. Fluornatrium, Hydroxylamin, Formaldehyd stellen fast reine Typen von Protoplasmagiften dar; sie besitzen keine oder nur sehr geringe nervöse Wirkung.

Dagegen ist Morphin ein reines, Curare fast reines Nervengift, während Strychnin neben sehr ausgesprochener Nervenauch deutliche Protoplasmagiftwirkung entfaltet.

Berücksichtigte Litteratur.

Aronson, Ueber Formaldehyd. Berliner klinische Wochenschrift Nr. 30, 1892.

Bernatzik-Vogl's Lehrbuch der Arzneimittellehre. 3. Auflage von A. E. v. Vogl. Berlin-Wien 1900.

Berlioz und Trillat, Compte rendu de l'Académie, Tom. 114 und 115.

Binz, Ueber Hydroxylamin. Pflüger's Archiv, Band 113, 1888.

A. Dastre, Compte rendu de l'Académie, Tom. 118, 1894.

R. Heinz, Einige neuere Aufgaben der Pharmakologie. Erlangen und Leipzig 1901.

R. Heinz, Ueber Blutdegeneration und -regeneration. Ziegler's Archiv, Band 29.

O. Hewelke, Berliner klinische Wochenschrift 1890.

Th. Husemann, Handbuch der Arzneimittellehre. 3. Auflage. Berlin 1892.

R. Kobert, Lehrbuch der Intoxicationen. Stuttgart 1893.

H. Koeppe, Physikalische Chemie in der Medicin. Wien 1900.

A. J. Kunkel, Handbuch der Toxikologie. Jena 1899 und 1900.

H. Leber, Toxikologische Untersuchungen über die Wirkung des Hydroxylamins. Inaugural-Dissertation. Erlangen 1888.

L. Lewin, Ueber Hydroxylamin. Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie. Band 25, 1889.

— —, Lehrbuch der Toxikologie. 2. Auflage. Wien und Leipzig 1897.

O. Loew, Münchner medicinische Wochenschrift 1891.

— —, Ueber Hydroxylamin. Pflügers Archiv, Band 35.

— —, Ein natürliches System der Giftwirkungen. München 1893.

Mosso et Paoletti, Archives italiennes de biologie 1895.

Neumeister, Lehrbuch der physiologischen Chemie. 2. Auflage. Jena 1897.

Roßbach-Nothnagel, Handbuch der Arzneimittellehre. 7. Auflage.

H. Tappeiner, Mittheilung über die Wirkung des Fluornatriums. Archiv für exp. Pathologie und Pharmakologie, Band 25 und 27.

O. Schulz, Untersuchungen über die Wirkung des Fluornatriums und der Flusssäure. Archiv für exp. Pathologie und Pharmakologie, Band 25, 1889.

Lebenslauf.

Franz Ludwig Hermann Zahn wurde am 11. August 1878 als Sohn des kgl. Universitätsprofessors D. Theodor Zahn und seiner Frau Marie, geb. Ohl zu Erlangen geboren. Er besuchte die humanistischen Gymnasien zu Erlangen, Leipzig und Erlangen, wo er Juli 1896 absolvierte. Er begann seine medicinischen Studien zu Göttingen, kehrte dann Herbst 1897 nach Erlangen zurück, wo er im Juli 1898 das Tentamen physicum bestand. Er studierte hierauf in München bis Herbst 1899, seitdem wieder in Erlangen. Am 31. Mai 1901 erlangte er dort die Approbation.